

学位授与番号	医博甲第1170号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏名	黄 承 東
学位論文題目	大腸癌における蛍光標識固定細胞内ハイブリダイゼーション法で検索した染色体の数的異常とP53蛋白の核内蓄積および染色体17p, および18qの欠失に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 磨 伊 正 義 副 査 教 授 中 西 功 夫 教 授 宮 崎 逸 夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒト癌細胞における遺伝子異常の研究において、癌抑制遺伝子P53はさまざまな機能を有することが報告されている。その中で最も注目されるのは細胞増殖の監視機能への関与であるが、またその評価は不明な点が多い。本研究では大腸癌を対象として、癌抑制遺伝子p53の異常が染色体の不安定性をきたし、細胞核DNA異数倍体をもたらす可能性について検討した。対象は進行大腸癌60例の新鮮およびパラフィン包埋材料についてp53蛋白の核内蓄積、増殖細胞核抗原(PCNA)の免疫組織化学的染色と、画像解析装置(MIAMED DNA画像解析装置機, Leitz, Germany)を用いた核DNA量測定を行った。続いて染色体の数的異常をみるため、蛍光標識固定細胞内ハイブリダイゼーション(FISH)法を用いてp53遺伝子の存在する17番染色体の数的異常と大腸癌で異常を指摘されているDCCの局在する第18番染色体、および第7, 8, 10番染色体の数的異常を検索した。さらにPCR法を用いて、p53の遺伝子座のある17pおよびDDC遺伝子座のある18qの異種接合性の消失(LOH)を検索し相互の関係を解析した。結果は以下の如く要約される。

1. 進行大腸癌におけるp53蛋白の核内異常蓄積は60例中32例(53.3%)に認められ、これはPCNAによる細胞活性および画像解析装置による核DNAの異数倍体とそれぞれ有意の相関を示した($p<0.01$)。
2. FISH法では全例で染色体数の異常が認めていた。染色体7, 8および10の数的異常はその全例が染色体数の増加であった。一方18番染色体には比較的高頻度(24%)にモノソミーがみられた。
3. p53遺伝子座のある17pおよびDDC遺伝子座のある18qのLOHはそれぞれ51.7%, 63.2%と高頻度に認めた。
4. 18番染色体のモノソミーが認められた7例中4例に18qの欠失が認められ、これらの症例では、DDC遺伝子の半接合体が存在する可能性が高かった。

以上の成績よりp53の変異は細胞増殖の監視機構(check point)の破綻をもたらし、核異型度の強い異数倍体細胞を惹起すること、更にDDCの局在する18番染色体のモノソミーは進行大腸癌に比較的高頻度に見られ、大腸癌の増殖・進展をみる良好な染色体マーカーになりうると結論された。

本研究は大腸癌細胞核の異常を細胞形態学的手法、細胞遺伝学的手法を用いて究明したものであり、分子腫瘍病理学に寄与する労作と評価された。